

ep-147361

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER 85-161008/27
SECONDARY ACCESSION C85-070355
TITLE New 11-phenyl-17-propenyl-oestradien-3-one
derivs. - with anti-gestagenic and
anti-mineral corticoid activities
DERWENT CLASSES B01
ADDED WORDS OESTRADIENE
PATENT ASSIGNEE (SCHD) SCHERING AG
INVENTORS ANNEN K, BEIER S, ELGER W, HENDERSON D, NEEF
G, ROHDE R, WIECHERT R, HANDERSON D
PRIORITY 83.12.22 83DE-3347126
NUMBERS 19 patent(s) 24 country(s)
PUBLICATION DETAILS EP-147361 A 85.07.03 * (8527) G 60p
R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
DE3347126 A 85.07.11 (8529)
PT--79735 A 85.06.03 (8529)
AU8437013 A 84.07.04 (8533)
NO8405195 A 85.07.15 (8535)
ZA8410021 A 85.06.24 (8540)
FI8405066 A 85.06.23 (8542)
JP60226893 A 85.11.12 (8551)
HUT036840 T 85.10.28 (8601)
DK8406237 A 85.06.23 (8602)
DD-229132 A 85.10.30 (8609)
ES8600772 A 86.02.01 (8615)
US4609651 A 86.09.02 (8638)
NO8702643 A 87.08.24 (8739)
EP-147361 B 89.02.08 (8906) G
R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE
DE3476665 G 89.03.16 (8912)
CA1308095 C 92.09.29 (9245)
C07J-041/00
IL--73893 A 93.01.31 (9311)
C07J-001/00
JP93059918 B 93.09.01 (9338) 25p
C07J-001/00
Based on JP60226893
CITATIONS EP-116974; EP--57115; EP--71153; FR2377418;
WO8303099
1.Jnl.Ref; A3...8613; No-SR.Pub
APPLICATION DETAILS 84EP-730147 84.12.18
83DE-3347126 83.12.22
84ZA-010021 84.12.21
84US-685088 84.12.21
84CA-470847 84.12.21
84IL-073893 84.12.21
84JP-268686 84.12.21
MAIN INT'L CLASS. C07J-001/00 C07J-041/00
SECONDARY INT'L. CLASS. A61K-031/12 A61K-031/56 A61K-031/705
C07D-000/00 C07J-021/00 C07J-031/00
C07J-043/00 C07J-051/00 C07J-053/00

ADD'L INT'L CLASS.
ABSTRACT

C07J-063/00
A61K-031/565
EP-147361 A

Oestradiene derivs. of formula (I) are new:
R1 = H, NRaR6, ORc, SRd or Si(Re)3; R2 = H,
Me or Et; R3 = H or 1-8C acyl; A-B = one of
gps. R4 and R6 = 1-4C alkyl (alpha or beta);
R5 and R7 = E- or Z-alkylidene; the 20/21
double bond has E or Z configuration; Ra and
Rb = H, 1-4C alkyl or 1-8C acyl, or together
complete a 5 or 6 membered ring opt. contg.
another O, N or S atom and opt. in form of
N-oxide or acid salt, or together a
Me-substd. pyrrole ring; Rc = H, 1-3C alkyl,
methoxyphenyl, allyl or dimethylaminoethyl;
Rd = H, 1-3C alkyl or dimethylaminoethyl; Re
= 1-4C alkyl or benzyl.

USE/ADVANTAGE - (I) have antigestagenic
(abortifacient) activity and
antimineralcorticoid activity, so are useful
for fertility control and for treating
diseases associated with
hyperaldosteronism. Unlike known cpds., they
have no antiglucocorticoid activity. The
usual daily dose is 10-1000 mg. (0/0)

4777

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: **84730147.0**

22 Anmeldetag: **18.12.84**

51 Int. Cl.: **C 07 J 41/00**
C 07 J 1/00, C 07 J 31/00
C 07 J 43/00, C 07 J 51/00
C 07 J 63/00, A 61 K 31/565
A 61 K 31/58

30 Priorität: **22.12.83 DE 3347126**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
03.07.85 Patentblatt 85/27

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT Berlin**
und Bergkamen
Müllerstrasse 170/178 Postfach 65 03 11
D-1000 Berlin 65(DE)

72 Erfinder: **Rohde, Ralph, Dr.**
Schwatlowstrasse 4
D-1000 Berlin 45(DE)

72 Erfinder: **Annen, Klaus, Dr.**
Osthofstrasse 80
D-4400 Münster-Albachten(DE)

72 Erfinder: **Neef, Günter, Dr.**
Darmstädter Strasse 9
D-1000 Berlin 15(DE)

72 Erfinder: **Wiechert, Rudolf, Prof., Dr.**
Petzower Strasse 8 A
D-1000 Berlin 39(DE)

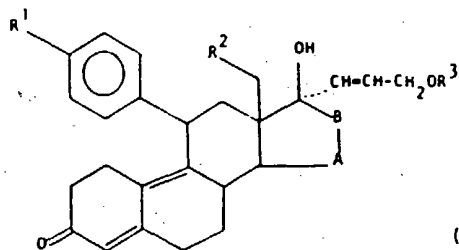
72 Erfinder: **Beier, Sybille, Dr.**
Uhlandstrasse 121
D-1000 Berlin 31(DE)

72 Erfinder: **Elger, Walter, Dr.**
Schorlemer Allee 12 B
D-1000 Berlin 33(DE)

72 Erfinder: **Henderson, David, Dr.**
Jahnstrasse 17
D-1000 Berlin 28(DE)

54 **11 Beta-Aryl-Estradiene, deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate.**

57 Es werden neue 11 β -Aryl-Estradiene der allgemeinen beschrieben, worin
 Formel I



R^2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,
 R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe,
 R^1 und A—B verschiedene Bedeutungen haben.

Die neuen 11 β -Aryl-Estradiene besitzen antigestagene und antimineralcorticoide Wirkungen.

(1)

Die Erfindung betrifft neue 11 β -Aryl-Estradiene, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate gemäß der Patentansprüche.

11 β -Aryl-Steroide sind bereits bekannt. So werden beispielsweise 11 β -Aryl-17 α -propinyl- und -ethinyl-4,9(10)-estradiene in der europäischen Patentanmeldung 82400025.1 (Publikations-Nr. 0057115) und der US-Patentschrift 4 386 085 als Verbindungen mit antigestagenen und anti-glucocorticoiden Eigenschaften beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I antigestagene und antimineralcorticoide Wirkungen besitzen. Das gleichzeitige Auftreten von antigestagener und antimineralcorticoider Wirkung bei einer Substanz ist bisher noch nicht beschrieben worden. Überraschenderweise treten die beiden Effekte bei den neuen Verbindungen auch bei oraler Applikation in einer gegenüber den Verbindungen des Standes der Technik vergleichbaren Wirkungsstärke auf, wobei bei einigen erfindungsgemäßen Verbindungen die antigestagene und bei anderen die antimineralcorticoide Wirkung überwiegt. Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I sind damit prinzipiell sowohl zur Fertilitätskontrolle als auch zur Behandlung von Krankheitszuständen geeignet, an denen ein Hyperaldosteronismus beteiligt ist.

Die bei den Verbindungen des Standes der Technik gefunden antiglucocorticoide Wirkung tritt bei den erfindungsgemäßen Verbindungen nicht mehr auf.

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung bestimmt.

Die Versuche wurden an weiblichen Ratten im Gewicht von ca. 200 g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in Vaginalabstrichen gesichert. Der Tag des Spermiennachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d1 p.c.).

Die Behandlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte nach der Nidation der Blastocysten von d5 p.c. bis d7 p.c.

An d9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantate und Resorptionsstellen hin untersucht. Von allen Uteri wurden Fotos angefertigt. Das Fehlen von Implantaten wurde als Abort gewertet.

Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1 + 9) gelöst. Das Vehikelvolumen pro Einzeldosis betrug 0,2 ml. Die Behandlung erfolgte subcutan.

Die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen soll durch Vergleich der biologischen Eigenschaften von 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (A), dem in der europäischen Patentanmeldung 82 400 025.1 beschriebene 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on (B), 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-

17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-16 β -methyl-4,9(10)-estradien-3-on (C), 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylaminophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on (D) und 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 $\alpha\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-D-homo-4,9,16-estratrien-3-on (E) gezeigt werden:

T a b e l l e 1

Abortivtest bei der graviden Ratte

Substanz	Dosis mg/Tier/Tag s.c.	n Abort-positiv / n Gesamt
A	10,0	4/4
	3,0	4/4
	1,0	4/4
B	10,0	4/4
	1,0	2/4
C	3,0	4/4
	1,0	4/4
D	3,0	4/4
	1,0	4/4
E	3,0	4/4
	1,0	4/4

Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß nur die erfindungsgemäßen Verbindungen A, C, D und E bei einer Dosis von 1,0 mg abortiv voll wirksam sind.

Zur Kennzeichnung der glucocorticoiden bzw. antiglucocorticoiden Wirkung wurde der Einfluß der erfindungsgemäßen Substanzen auf die DNS-Synthese in Maus-Lymphomzellen bestimmt. Das Prinzip basiert auf der Glucocorticoid-Empfindlichkeit von T-Lymphozyten; diese Empfindlichkeit bleibt bei dem davon abstammenden Lymphom-Stamm S 49.1 erhalten und läßt sich durch Einbau von ^3H -Thymidin leicht quantitativ bestimmen. Nach Zusatz von Cortisol zu den Kulturen zeigen die Zellen eine dosisabhängige Hemmung der DNS-Synthese (s. Figur 1), wobei eine 50 %ige Hemmwirkung mit ca. 10^{-6} M Cortisol erreicht wird. Damit potentielle agonistische und antagonistische Effekte der Testsubstanzen in Erscheinung treten können, wurden die Zellen gleichzeitig mit 10^{-6} M Cortisol und geeigneten Mengen der Testsubstanz behandelt (Cortisol und die Testsubstanzen wurden in Ethanol gelöst. Die Endkonzentration in Ethanol im Ansatz betrug 1 %. Den Kontrollproben wurde nur Ethanol zugegeben).

Das bekannte Antigluocorticoid B zeigt eine dosisabhängige Aufhebung der Cortisol-Hemmwirkung - eine äquimolare Konzentration ist in der Lage, die Wirkung von 10^{-6} M Cortisol zu neutralisieren (s. Figur 2). Die erfindungsgemäße Verbindung A zeigt dagegen keine meßbare Antigluocorticoid-Wirkung (s. Figur 2). Verbindung B, allein als Zusatz zu den Kulturen gegeben, zeigt keine agonistische (Corticoid-ähnliche) Wirkung (s. Figur 1). Verbindung A hat eine leichte Eigenwirkung, die allerdings nur 1 % der Wirkung von Cortisol beträgt (s. Figur 2).

0147361

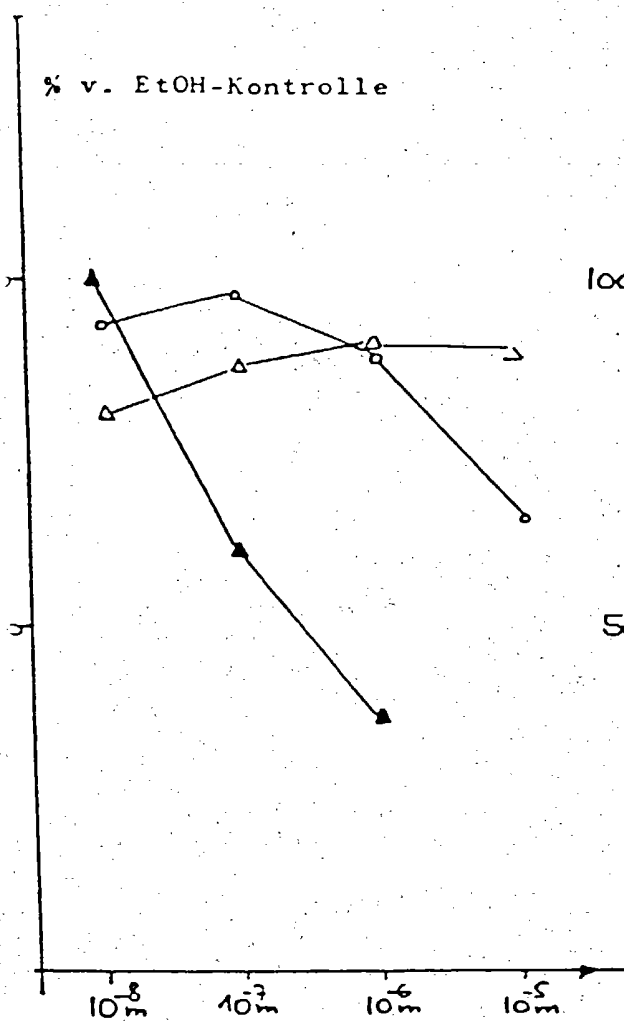


Fig. 1

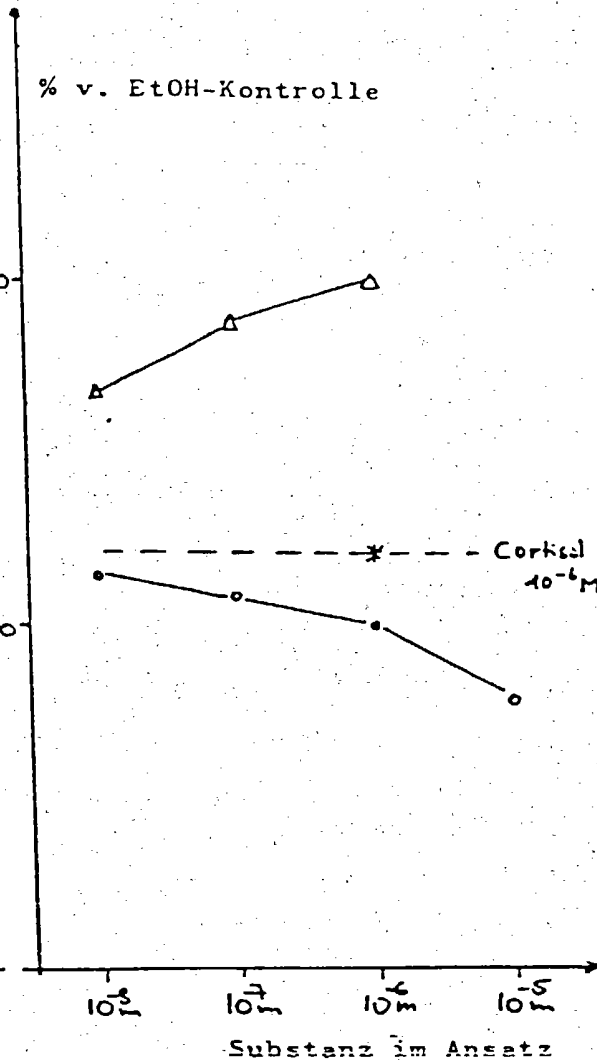


Fig. 2

Fig. 1

Eigenwirkung von Testsubstanzen auf S 49.1 Zellen

- ▲ Cortisol
- Δ B
- A

Fig. 2

Test auf Antigluco-corticoidwirkung

- Δ B
- A

Die gebrochene Linie zeigt die Hemmwirkung von 10⁻⁶ M Cortisol

Zur Bewertung der antimineralcorticoiden Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen dient der Antialdosteron-test. In diesem Test wurden adrenaletomierte, mit Fluocortolon und Fluocortoloncapronat substituierte, nüchterne Wistar-Ratten mit 1,0 - 2,0 - 4,0 mg Prüfsubstanz pro Tier behandelt. Die Prüfsubstanz wurde als Kristallsuspension in NaCl/Myrj 53 oral appliziert. Eine Stunde nach der Applikation erhielten die Tiere eine intravenöse Dauerinfusion von physiologischer Kochsalzlösung mit einem Zusatz von 0,15 µg Aldosteron pro Tier pro Stunde. Von der dritten bis zur zehnten Stunde wurden stündlich Na- und K-Salzausscheidung gemessen, und es wurden der Na/K-Quotient sowie der Quotient $\log \text{Na (100)/K}$ ermittelt.

Es zeigte sich, daß die antimineralcorticoide Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen in der gleichen Größenordnung liegt wie von Spironolakton.

Im Vergleich mit den Verbindungen des Standes der Technik besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen stärkere antigestagene und nicht antiglucocorticoide, sondern antimineralcorticoide Wirksamkeit.

Als Antigestagene sind die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Aufhebung einer Schwangerschaft bzw. zur Auslösung einer Menstruation geeignet. Die dabei auftretende antimineralcorticoide Wirkung ist nicht schädlich und bei vorliegendem Hyperaldosteronismus sogar erwünscht.

Die Behandlung von bestimmten Formen des Aldosteronismus, der Hypertonie, von Ödemen und anderer durch Aldosteron bedingter Störungen kann auch das Hauptanwendungsgebiet der Verbindungen der allg. meinen Formel I sein.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Die pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die orale oder parenterale Applikation verarbeitet werden.

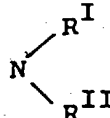
Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei 10 bis 1000 mg pro Tag.

Die neuen 11 β -Aryl-Estradiene enthalten in 17 α -Stellung des Steroidgerüsts eine 3-Hydroxy- bzw. Acyloxyprop-1-enyl-Seitenkette mit Z- bzw. E-konfigurierter Doppelbindung. Unter Acyl sollen Carbonsäurereste mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen verstanden werden. Bevorzugt sind Alkanoylgruppen, wie die Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Pentanoyl-, Hexanoyl- und Heptanoylgruppe.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel I stellt der Arylrest in 11 β -Stellung des Steroidgerüsts einen durch R₁ in para-Stellung substituierten Phenylrest dar. Wenn R₁ für



mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Methyl- und die Ethylgruppe bevorzugt sind. Die Gruppe



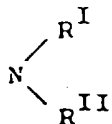
steht auch für einen heterocyclischen Fünf- oder Sechsring, der außer N- und C-Atome auch noch zusätzlich ein O- oder S-Atom enthalten kann; beispielsweise genannt seien der Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino-, Morpholino-, Oxa- und Thiazolidino- sowie Thiadiazolidinoring. Unter

0147361



sollen auch die entsprechenden N-Oxide, wie zum

Beispiel Dimethylamino-N-Oxid, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- usw. N-Oxid und Säureadditionssalze verstanden werden. Unter



soll auch ein gegebenes-

falls durch Methyl substituierter Pyrrolring, wie zum Beispiel 2,5-Dimethylpyrrol, verstanden werden.

Der Dimethylamino- und der Formylamino-Rest sind die bevorzugten Gruppen für R_1 .

Der in Formel I durch R^4 und R^6 dargestellte Substituent ist ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise der Methyl- oder Ethylrest, R^5 und R^7 stellen einen C_1 - C_4 -Alkylidenrest, vorzugsweise den Ethylidenrest, dar.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß nach dem Verfahren gemäß Anspruch 23 hergestellt.

In einem ersten Schritt wird die Dreifachbindung (II) der 17 α -(3-oxygenierten-1-Propinyl)-Verbindung zur Z- oder E-konfigurierten Doppelbindung (III) hydriert bzw. reduziert.

Die Verbindung mit der Z-konfigurierten Doppelbindung entsteht durch Hydrieren der acetylenischen Dreifachbindung mit einem desaktivierten Edelmetallkatalysator (J. Fried, J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134, und H.O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetallkatalysatoren kommen beispielsweise 10 % Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5 % Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)-acetat infrage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Verbindung mit der E-konfigurierten Doppelbindung entsteht durch Reduktion der acetylenischen Dreifachbindung in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak (J. Am. Chem. Soc. 63 (1941) 216), mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak (J. Chem. Soc. 1955, 3558), mit Lithium in niedermolekularen Aminen (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 3378) mit Boranen (J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 3395 und 94 (1971) 6560), mit Diisobutyl-aluminiumhydrid und Methyl-Lithium (J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 5085) und insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid/Alkoholat (J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 4245).

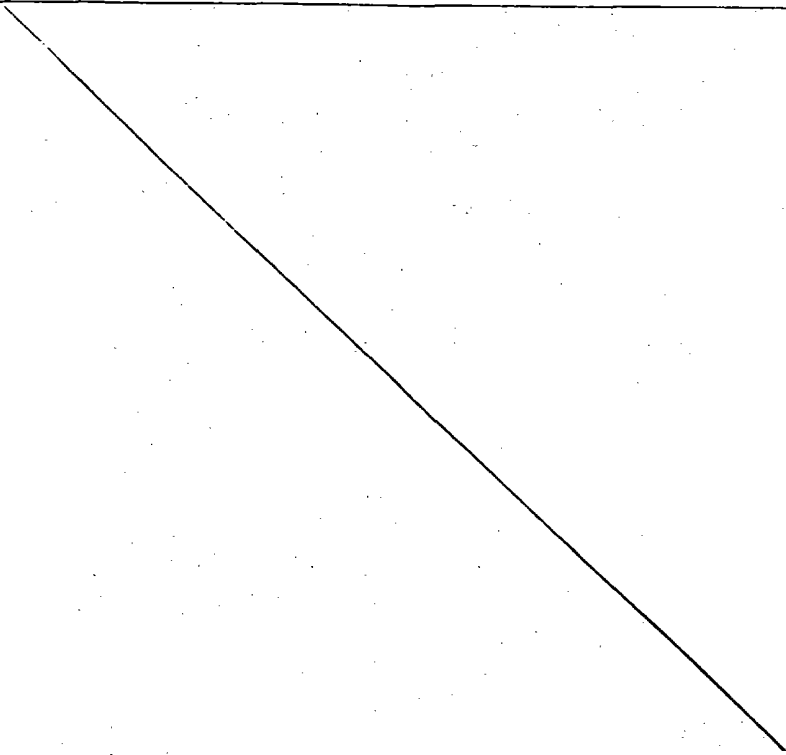
Eine weitere Möglichkeit ist die Reduktion der Dreifachbindung mit Chrom(II)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 4353) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxidationsstufe.

Zur Wasserabspaltung unter Ausbildung des 4,9(10)-Dien-3-on-Systems und zur gleichzeitigen Ketalspaltung und Entfernung einer gegebenenfalls in 22-Stellung vorhandenen Hydroxyschutzgruppe R wird anschließend die 17 α -Oxypropenyl-17 β -hydroxy-Verbindung der allgemeinen Formel III mit Säure, einem Pyridiniumsalz oder einem sauren Ionenaustauscher behandelt.

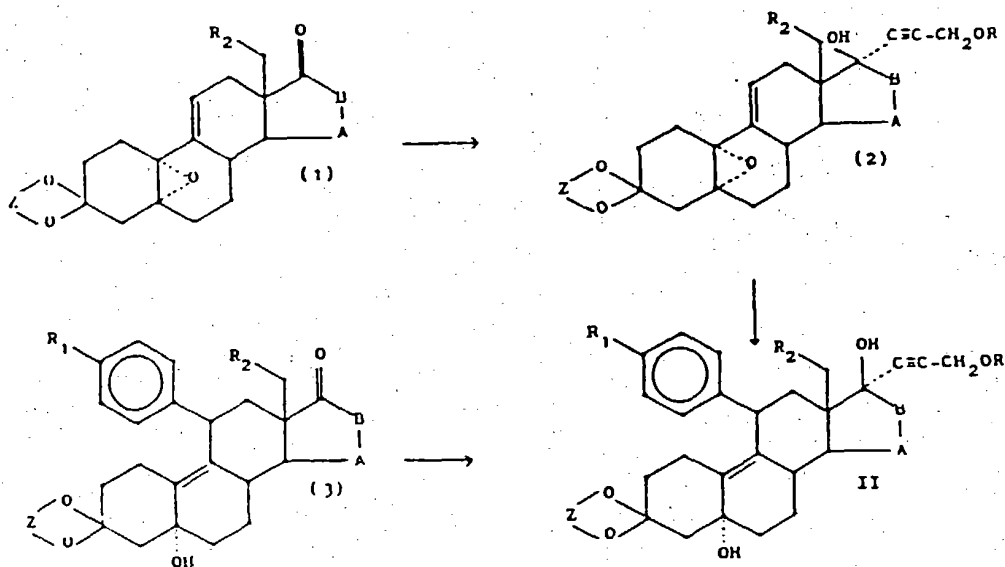
Die in der allgemeinen Formel II bzw. III durch R gekennzeichnete Hydroxyschutzgruppe ist eine im sauren Milieu oder hydrogenolytisch leicht abspaltbare Gruppe, wie zum Beispiel Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Tetrahydropyranyl oder Benzyl.

Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel III, die eine 3-Ketalgruppe und eine 5 α -Hydroxygruppe und eine gegebenenfalls O-geschützte 17 α -(3-hydroxypropenyl)-Gruppe enthält, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäßrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken läßt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von 0 bis 100 °C abläuft, kann in besonders hoher Ausbeute mit einem Pyridiniumsalz wie Pyridiniumtosylat oder einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung wird mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt.

Die Acylierung der 22-Hydroxygruppe erfolgt in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit dem Säureanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur.



Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II soll anhand des folgenden Reaktionsschemas erläutert werden:



Oxirane (1) gemäß europäischer Patentanmeldung Nr. 82 400 025.1 (Publikations-Nr. 0057115) werden mit metallierten Derivaten des Propargylalkohols, zum Beispiel mit 1-Lithium-3-tetrahydropyran-2'-yloxypropin-1, zu den 17 α -/ β -oxygenierten-1-propinyl-17 β -hydroxy-Verbindungen (2) umgesetzt. Die Einführung des 11 β -Arylrestes zu (II) erfolgt entweder durch Cu(I)-katalysierte Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Arylmagnesiumhalogeniden (Tetrahedron Letters 1979, 2051) oder durch Umsetzung mit gemischten Organocupraten des Typs $R_2Cu(CN)Li_2$ (J. Am. Chem. Soc. 103 (1981) 7672). Schließlich läßt sich das Keton (3) gemäß EP 57115 mit freiem Propargylalkohol in Gegenwart von Basen wie Kaliummetholat, Kalium-tert.-butylat oder Butyllithium (BuLi) zu (II) umsetzen.

Im folgenden wird die Herstellung einiger Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II näher erläutert:

- 1 a) Zu einer Lösung von 35,7 g 3-Tetrahydropyran-2'-yloxy-1-propin in 760 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Eiswasserkühlung 208 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan. Nach Zugabe rührt man weitere 15 Minuten bei +5 bis +10 °C und gibt anschließend tropfenweise eine Lösung von 23,7 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5 α , 10 α -oxido-9(11)-estren-17-on in 470 ml absolutem THF hinzu. Man rührt danach 20 Minuten bei 25 °C, gießt daraufhin die Reaktionslösung in ca. 5 l Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Der Essigesterextrakt wird über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und im Vakuum eingeengt. Nach Filtration über Aluminiumoxid mit Hexan/Essigester als Elutionsmitteln erhält man 29,3 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5 α , 10 α -oxido-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-9(11)-estren-17 β -ol als farbloses Öl.
- b) Eine Suspension von 5,28 g Magnesium (Späne) in 275 ml absolutem THF wird sukzessive mit 0,05 ml Methyliodid und einer Lösung von 50,27 g 4-Bromdimethylanilin in 245 ml absolutem THF versetzt. Man rührt bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums in einer Argon-Atmosphäre, wobei die Innentemperatur 50 °C nicht übersteigen soll. Anschließend kühlt man auf +5 °C, versetzt die Grignard-Lösung mit 1,12 g CuCl und rührt 15 Minuten bei +5 - +10 °C. Im Anschluß daran wird eine Lösung von 29,3 g des unter a) erhaltenen Produkts in 275 ml absolutem THF hinzug tropft und 5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Dann wird die Reaktionslösung in ca. 4 l Eiswasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Die Chroma-

tographie des so erhaltenen Rohprodukts über Aluminiumoxid mit Hexan/Essigester ergibt 32,6 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl-7-9(10)-estren-5 α ,17B-diol als gelbliches Öl.

- 2 a) Gemäß 1 a) setzt man 22,6 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-18-methyl-5 α ,10 α -oxido-9(11)-estren-17-on (Schmelzpunkt 156 - 158 °C) mit 1-Lithio-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-propin-1 um und erhält 25,4 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-18-methyl-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl-7-9(11)-estren-17B-ol als farbloses Öl.
- b) Zu einer Suspension von 4,3 g Magnesium (Späne) in 40 ml absolutem THF tropft man bei 25 °C zunächst 0,1 ml Methyliodid, dann eine Lösung von 40 g p-Dimethylaminoethoxy-phenylbromid (hergestellt nach D. Lednicer et al., J. Med. Chem. 8, 52 (1964)) in 200 ml absolutem THF. Man rührt bis zur vollständigen Auflösung des Magnesiums bei einer Badtemperatur von maximal 70 °C. Nach dem Abkühlen auf 0 °C gibt man 820 mg CuCl hinzu und rührt 20 Minuten bei 0 °C. Sodann wird eine Lösung von 15,9 g des unter a) erhaltenen Produkts in 120 ml absolutem THF hinzugetropft. Man rührt 16 Stunden bei 25 °C, gießt in Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Die Chromatographie über Aluminiumoxid (neutral, III) mit Hexan/Essigester ergibt 17,1 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-18-methyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl-7-9(10)-estren-5 α ,17B-diol als gelbliches Öl.

- 3.) Aus 2,4 g Magnesium in 120 ml absolutem THF und 11,6 ml 4-Bromanisol wird wie unter 1 b) beschrieben ein Grignard-Reagenz hergestellt und mit 260 mg CuCl versetzt. Eine Lösung von 6,4 g des unter 1 a) hergestellten Addukts in 80 ml absolutem THF wird bei 0 °C hinzuge tropft. Die Reaktionslösung wird 4 Stunden bei 25 °C gerührt und wie unter 1 b) aufgearbeitet. Man erhält 7,15 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -[3]-tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als öliges Produkt.
- 4 a) Aus 6,7 g Propargyl-tetrahydropyranyläther in 100 ml THF und 40 ml n-Butyllithium (15 % in Hexan) wird unter den Bedingungen von 1 a) die lithiumorganische Verbindung hergestellt und mit 4,63 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-16 β -methyl-5 α ,10 α -oxido-9(11)-estren-17-on umgesetzt. Nach Chromatographie erhält man 4,22 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-16 β -methyl-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-7-9(11)-estren-17 β -ol als kristallines Isomerengemisch vom Schmelzpunkt 156 - 166 °C.
- b) Aus 1,23 g Magnesiumspänen in 100 ml absolutem THF, 11,48 g 4-Dimethylaminophenylbromid in 50 ml absolutem THF, 0,03 ml Methyliodid und 230 mg CuCl wird unter den Bedingungen von 1 b) ein Grignard-Reagenz hergestellt und mit 3,55 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-16 β -methyl-5 α ,10 α -oxido-17 α -(3-tetrahydropyran-2-yloxy-prop-1-ynyl)-9(11)-estren-17 β -ol umgesetzt. Man erhält nach Chromatographie 3,56 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy-16 β -methyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als öliges Isomerengemisch.

5.) Zu einer Suspension von 1,02 g Magnesiumspänen und 0,05 ml Methyliodid in 25 ml absolutem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 10,5 g 4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl) brombenzol (hergestellt nach J.Chem.Soc. 1951, 3155) in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise getropft, daß die Temperatur nach Anspringen der Reaktion 45 °C nicht überschreitet. Nach Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 210 mg CuCl hinzu, rührt 15 Minuten bei 0 °C und tropft schließlich eine Lösung von 4,00 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-9(11)-estren-17 β -ol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Durch Chromatographie an Al₂O₃ (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man 4,42 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als blaß-gelben festen Schaum.

6.) 1,46 g Magnesiumspäne und 0,05 ml Methyliodid werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschließend tropft man eine Lösung von 14,5 g N-(4-Bromphenyl)piperidin (hergestellt nach J.Am.Chem.Soc. 75, 5280 (1953)) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Temperatur nach Anspringen der Reaktion 45 °C nicht überschreitet. Nach Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 450 mg CuCl hinzu, rührt 15 Minuten bei 0 °C und tropft schließlich eine Lösung von 6,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-9(11)-estren-17 β -ol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt das

Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Durch Chromatographie an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man 7,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-piperidinophenyl)-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

- 7.) 2,16 g Magnesiumspäne und 0,05 ml Methyliodid werden in 15 ml absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschließend tropft man eine Lösung von 13,5 g N-(4-Bromphenyl)pyrrolidin (hergestellt nach J.Am.Chem.Soc. 75, 5280 (1953)) in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Temperatur des Reaktionsgemisches nach Anspringen der Reaktion 45 °C nicht überschreitet. Nach Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 450 mg CuCl hinzu, rührt 15 Minuten bei 0 °C und tropft schließlich eine Lösung von 6,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -oxido-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-9(11)-estren-17 β -ol in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Anschließend läßt man über Nacht bei Raumtemperatur rühren, gießt das Reaktionsgemisch auf Eiswasser und extrahiert mit Essigester. Durch Chromatographie an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester erhält man so 7,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4]-(pyrrolidin-1-yl)phenyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

8.) Eine Lösung von 2,4 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-5 α -hydroxy-9-estren-17-on (Europäische Patentanmeldung Veröffentlichungsnummer 57 115 (82)) in 36 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wird bei 0 °C mit 9,35 g Kaliummetholat versetzt. Man läßt innerhalb von 20 Minuten eine Lösung von 3,6 ml Propargylalkohol in 3,6 ml Tetrahydrofuran zutropfen und rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon weiter. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C abgekühlt und mit ca. 8 ml eiskalter 30 %iger Schwefelsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt. Dabei darf die Innentemperatur des Kolbens 20 °C nicht übersteigen. Schließlich wird die Lösung mit Natriumbicarbonatlösung neutralisiert und auf Wasser gegeben. Man extrahiert dreimal mit Essigester, wäscht die Extrakte neutral, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird an 300 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0 - 25 % Aceton) chromatographiert.

Ausbeute: 1,4 g 11B-(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxy-1-propinyl)-9-estren-5 α ,17 β -diol vom Schmelzpunkt 130 - 132 °C.

$[\alpha]_D^{25} = -44^\circ$.

Beispiel 1

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) Eine Lösung von 2,23 g (3,5 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 α -/3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol in 100 ml Ethanol und 2 ml Triethylamin wird unter Zusatz von 200 mg Pd/BaSO₄ (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 80 ml Wasserstoff wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und der Rückstand an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 1,50 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 α -/3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen Schaum.
- ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,3 - 5,8 ppm (m, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array}$, J_{cis} = 12 Hz)
90 MHz

- b) 1,1 g (1,7 mmol) des unter a) erhaltenen Produktes werden in 10 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschließend wird zur Vervollständigung der Reaktion 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man auf ein Gemisch aus 25 g Eis/10 ml konzentriertem Ammoniakwasser und extrahiert mit Essigester. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird eingeengt und an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 0,42 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.
- $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃) = +203,5 °

Beispiel 2

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(E)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) Zu einer Lösung von 4,0 g (6,3 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 α -(3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl)-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran werden unter Argon portionsweise 4,8 g (60,13 mol) Lithiumaluminiumhydrid gegeben. Danach wird das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur und anschließend 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Unter Eiskühlung werden anschließend nacheinander 4,8 ml Wasser, 4,8 ml 4 N NaOH und 14,4 ml Wasser zugetropft. Der gebildete Niederschlag wird mit einem Wasser/Essigester-Gemisch aufgeschlämmt, über eine Fritte abgesaugt und gründlich mit Essigester nachgewaschen. Die Essigester-Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, eingengt und mit n-Hexan/Essigester an Al₂O₃ (III, neutral) chromatographiert. Man erhält 1,05 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 α -(3-hydroxyprop-1(E)-enyl)-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,5 - 6,0 ppm (m, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}=\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{array}$;

$J_{\text{trans}} = 15 \text{ Hz}$) 90 MHz

- b) 1,0 g (1,8 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts werden in 30 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Man gießt auf ein Gemisch aus 25 g Eis/10 ml konzentriertem Ammoniakwasser und extrahiert mit Essigester. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird eingengt und an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 0,59 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(E)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

$[\alpha]_{\text{D}}^{25} (\text{CHCl}_3) = +157,3^\circ$

0147361

Beispiel 3

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylaminophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on

a) Eine Lösung von 2,6 g des im Beispiel 1 a) hergestellten Produkts in 100 ml Methylenchlorid wird unter Zusatz von 3,55 g Braunstein (MnO₂) 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Absaugen wird mit Methylenchlorid nachgewaschen, eingeengt und mit n-Hexan/Essigester an Al₂O₃ (III, neutral) chromatographiert. Man erhält neben 1,3 g Ausgangsmaterial 0,86 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methylaminophenyl)-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

b) 0,86 des unter a) erhaltenen Produkts werden in 8,6 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Vervollständigung der Reaktion wird danach 1,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Das Gemisch wird anschließend auf Wasser gegossen und mit konzentriertem Ammoniakwasser auf pH 10 gebracht. Es wird mit Methylenchlorid extrahiert, mit Wasser neutral gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, eingeengt und der Rückstand mit n-Hexan/Essigester an Al₂O₃ (III, neutral) chromatographiert. Man erhält 0,25 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylaminophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,98 ; 6,52 (dd, 4H, aromatische C-H, J = 8 Hz),

5,7 - 5,6 (m, 2H, -CH=CH-, J_{cis} = 12,5 Hz)

5,74 (s, 1H, H-4),

4,4 - 4,2 (m, 2H, -CH₂OH)

2,80 (s, 3H, -NCH₃)

0,62 (s, 3H, CH₃)

Alternative Darstellung:Darstellung von p-Brom-N-methyl-N-trimethylsilylanilin

Zu 20 g p-Brom-N-methylanilin in 50 ml absoluten Tetrahydrofuran wird unter Schutzgas eine Lithiumdiisopropylamidlösung, die aus 12,12 g Diisopropylamin in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und 68 ml 1,6 m n-Butyllithium/n-Hexan hergestellt wurde, bei einer Temperatur von -50°C getropft, wobei sich ein farbloser Niederschlag bildet. Nachdem noch 1 Stunde bei -20°C nachgerührt wurde, tropft man 11,6 g (= 13,5 ml) Trimethylsilylchlorid zu, wobei sich der Niederschlag wieder auflöst. Es wird 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das bei der Reaktion gebildete Lithiumchlorid wird abgesaugt, das Filtrat eingeengt und der Rückstand im Wasserstrahlvakuum destilliert. Man erhält so 23,9 g p-Brom-N-methyl-N-trimethylsilylanilin vom Siedepunkt (16 Torr) $131 - 135^{\circ}\text{C}$.

- a) Zu einer Suspension von 2,25 g Magnesium in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran und 0,1 ml Methyljodid tropft man unter Argon 23,9 g p-Brom-N-methyl-N-trimethylsilylanilin in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran. Man beobachtet eine schwach exotherme Reaktion, und zur vollständigen Auflösung des Magnesiums wird noch 4 Stunden bei $+50^{\circ}\text{C}$ gerührt. Dann kühlt man auf $+5^{\circ}\text{C}$ ab und gibt 1 g Kupferchlorid zu. Nachdem 15 Minuten nachgerührt wurde, tropft man 10 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-7-9(11)-estren-17 β -ol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Man rührt noch 20 Stunden bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung gießt man die Mischung in 100 g Eis / 10 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der eingeengte Rückstand wird an Al_2O_3

(III, enutral) mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 10,7 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methylaminophenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

- b) 10,7 g der unter a) gewonnenen Verbindung werden in 250 ml absolutem Ethanol und 9,6 ml Triethylamin in Gegenwart von 0,96 g Palladium/BaSO₄ (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach der Aufnahme von 300 ml Wasserstoff wird abgebrochen, der Katalysator abfiltriert, eingeeengt und der Rückstand an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan / 10 - 70 % Essigester chromatographiert. Es werden 6,3 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methylaminophenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farbloser fester Schaum erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 6,98; 6,52 ppm (dd, 4H, arom. C-H, 90 MHz J = 8 Hz)

5,7 - 5,6 (m, 2H, -CH=CH-, J_{cis} = 12,5 Hz)

- c) 4,25 g des unter b) erhaltenen Produkts löst man in 100 ml 70 %iger Essigsäure und rührt 1 Stunde bei 50 °C. Dann rührt man die Mischung in 100 g Eis / 100 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung ein und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird an Kieselgel mit einem n-Hexan/Essigester-gemisch chromatographiert. Man erhält 1,86 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylaminophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum. $[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃) = +196,2°

Beispiel 4

11 β -(4-Aminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) Zu einer Suspension aus 2,64 g Magnesium und 0,05 ml Methyljodid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man unter Argon eine Lösung von 18,5 g N,N-Bis-/trimethylsilyl-7-4-bromanilin (J. Org. Chem. 40, 1090 (1975)) in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise, daß die Temperatur nach dem Anspringen der Reaktion 45 °C nicht übersteigt. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 500 mg CuCl zu und rührt 15 Minuten bei 0 °C. Danach wird eine Lösung von 6,0 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(11)-estren-17 β -ol in 80 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man in wäßrige Ammoniaklösung und extrahiert mit Essigester. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Na₂SO₄ wird filtriert, eingengt und der Rückstand 4 Stunden bei 50 °C unter Argon in 200 ml 20 %iger ethanolischer Kaliumhydroxidlösung gerührt. Anschließend wird in ein Eis/Wasser-Gemisch eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wird an Al₂O₃ (III, neutral) mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 5,27 g 11 β -(4-Aminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.
- b) 3,8 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 100 ml Ethanol und 3,6 ml Triethylamin unter Zusatz von 360 mg Palladium/BaSO₄ (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 141 ml Wasserstoff wird abgebrochen,

0147361

vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und der Rückstand mit n-Hexan/Essigester an Al_2O_3 (III, neutral) chromatographiert. Man erhält 2,98 g 11 β -(4-Aminophenyl)-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,3 - 5,7$ ppm (m, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array}$; $J_{\text{cis}} = 12,5$ Hz)
90 MHz

- c) 2,97 g des unter b) erhaltenen Produkts werden in 50 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 50 g Eis/50 ml konzentriertem Ammoniakwasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 1,57 g 11 β -(4-Aminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.
- $[\alpha]_D^{25} (\text{CHCl}_3) = +185,7^\circ$

Beispiel 5

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-16 β -methyl-4,9(10)-estradien-3-on

- a) 2,67 g (4,1 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-16 β -methyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol werden in 100 ml Ethanol unter Zusatz von 2,3 ml Triethylamin und 235 mg Pd/BaSO_4 (10 %) bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 100 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, eingeengt und der Rückstand an Al_2O_3 (III, neutral) mit n-Hexan/

Essigester chromatographiert. Man erhält 1,9 g
 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethyl-
 aminophenyl)-16 β -methyl-17 α -[3]-(tetrahydropyran-2-yloxy)-
 prop-1(Z)-enyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen
 festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,3 - 5,7$ ppm (m, $\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ | \quad | \\ -\text{C}=\text{C}- \end{array}$)
 90 MHz

- b) 1,9 g (2,9 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts
 werden in 40 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raum-
 temperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wird
 auf 40 g Eis/ 40 ml konzentriertem Ammoniakwasser ge-
 gossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen
 über Na_2SO_4 wird eingeeengt und der Rückstand an Kiesel-
 gel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält
 0,92 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -
 (3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-16 β -methyl-4,9(10)-estradien-
 3-on als zitronengelben festen Schaum.
 $[\alpha]_D^{25} (\text{CHCl}_3) = +210,8^\circ$

Beispiel 6

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-
 prop-1(Z)-enyl)-16 α -methyl-4,9(10)-estradien-3-on

- a) 700 mg (1,08 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-
 11 β -(4-dimethylaminophenyl)-16 α -methyl-17 α -[3]-(tetra-
 hydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol
 werden in 100 ml Ethanol unter Zusatz von 0,62 ml Tri-
 ethylamin und 62 mg Pd/BaSO_4 (10 %) bei Raumtemperatur
 unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 24 ml
 Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt
 und der Rückstand von Al_2O_3 (III, neutral) mit n-Hexan/
 Essigester chromatographiert. Man erhält 525 mg

3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-16 α -methyl-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(2)-enyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,4 - 5,8 ppm (m, $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}$ -, $J_{\text{cis}} = 12,5$ Hz) 90 MHz.

- b) 500 mg (0,77 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts werden in 20 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 20 g Eis/ 20 ml konzentriertem Ammoniakwasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 289 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(2)-enyl)-16 α -methyl-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl_3) = +194,6 °

Beispiel 7

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(2)-enyl)-11 β -[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-4,9(10)-estradien-3-on

- a) 5,3 g (7,9 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol werden in 220 ml Ethanol unter Zusatz von 4,5 ml Triethylamin und 450 mg Pd/BaSO_4 (10 %) bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 180 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und der Rückstand an Al_2O_3 (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester

0147361

chromatographiert. Man erhält 3,41 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 5,3 - 5,8 ppm (m, $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}$; J_{cis} = 12 Hz)
90 MHz

- b) 3,37 g (5 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts werden in 60 ml 70 % Essigsäure über Nacht bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Anschließend wird 1 Stunde bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 60 g Eis/60 ml konzentriertem Ammoniakwasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 1,75 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -[4-(piperidin-1-yl)phenyl]-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃) = +209 °

Beispiel 8

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,9(10)-estradien-3-on

- a) 4,36 g (6,6 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol werden in 200 ml Ethanol unter Zusatz von 3,8 ml Triethylamin und 380 mg Pd/BaSO₄ (10 %) bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 160 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und der Rückstand an Al₂O₃ (III, neutral) mit

0147361

n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 2,91 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl]-9(10)-estren-5 α , 17 β -diol als farblosen festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 5,3 - 5,8$ ppm (m, $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}$ -, $J_{\text{cis}} = 12$ Hz) 90 MHz

- b) 2,91 g (4,4 mmol) des unter a) erhaltenen Produkts werden in 50 ml 70 % Essigsäure 5 Stunden bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 50 g Eis/50 ml konzentriertem Ammoniakwasser gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird eingeeengt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 1,66 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -[4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl]-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.
- $[\alpha]_D^{25} (\text{CHCl}_3) = +214,1^\circ$

Beispiel 9

11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) 1,4 g (2,1 mmol) 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-enyl]-9(10)-estren-5 α , 17 β -diol werden in 60 ml Ethanol unter Zusatz von 1,2 ml Triethylamin und 120 mg Pd/BaSO_4 (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 48 ml Wasserstoff wird vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und der Rückstand an Al_2O_3 (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 758 mg

0147361

3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -[4-(2,5-dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1(2)-enyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 5,4 - 5,8 ppm (m, $\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{|}{\text{C}}}$)
90 MHz

- b) 2,57 g (3,7 mmol) des nach a) gewonnenen Produkts werden in 50 ml Ethanol unter Zusatz von 300 mg p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat 2 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 50 ml Eiswasser/ 5 ml konzentrierter Ammoniaklösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 0,85 g 11 β -[4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(2)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on als gelben festen Schaum.

$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl_3) = +152,4 °

Beispiel 10

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-16(E)-ethyliden-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) Eine Suspension aus 29,3 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on und 28,6 g Bis-dimethylamino-tert.-butoxymethan wird unter Argon 60 Minuten bei 160 °C gerührt. Nach dem Abkühlen verreibt man das Rohprodukt mit ca. 50 ml Ethylacetat, filtriert und kristallisiert den Filtrierrückstand aus Ethylacetat um. Auf diese Weise erhält man 27,6 g 16-Dimethylaminomethylen-3,3-(2,2-dimethylpropan-1,3-dioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on vom Schmelzpunkt 203 - 211 °C.

- b) Eine Lösung von 14,4 g 16-Dimethylaminomethylen-3,3-(2,2-dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5(10),9(11)-estradien-17-on in 220 ml Toluol wird unter Eiswasserkühlung tropfenweise mit 85 ml einer 5 %igen Lösung von Methyllithium in Diethylether versetzt. Nach Zugabe rührt man 15 Minuten bei +5 bis +10 °C, zersetzt überschüssiges Reagenz durch vorsichtige Zugabe von ca. 20 ml Wasser, gießt die Reaktionslösung anschließend in ca. 3 l Eiswasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Das Rohprodukt wird an neutralem Aluminiumoxid mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Nach Kristallisation der Hauptfraktion aus Ethylacetat erhält man 13,0 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16(E)-ethyliden-5(10),9(11)-estradien-17-on vom Schmelzpunkt 121 - 123 °C.
- c) Zu einer Lösung von 9,4 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16(E)-ethyliden-5(10),9(11)-estradien-17-on in 43 ml Methylenchlorid, 0,34 ml Hexachloraceton und 0,01 ml Pyridin tropft man unter Eiswasserkühlung 4,3 ml 30 %iges Wasserstoffperoxid und rührt anschließend 16 Stunden bei 25 °C. Zur Aufarbeitung verdünnt man die Reaktionslösung mit ca. 100 ml Methylenchlorid, wäscht nacheinander mit 5 %iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und Wasser, trocknet die Methylenchlorid-Phase über Na_2SO_4 und engt ein. Das so erhaltene 5,10-Epoxidgegemisch wird an Al_2O_3 (neutral, Stufe III) mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Man erhält 4,7 g 3,3-(2,2-Dimethyl-propan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-16(E)-ethyliden-9(11)-estren-17-on vom Schmelzpunkt 139 - 141 °C (Ethylacetat/Diisopropylether).

- d) Eine Lösung von 1,95 g 3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propin in 41 ml absoluten Tetrahydrofuran (THF) wird bei 0 bis +5 °C tropfenweise mit 11,3 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Anschließend tropft man eine Lösung von 2,25 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-16(E)-ethyliden-9(11)-estren-17-on hinzu und rührt 60 Minuten bei Raumtemperatur nach. Zur Aufarbeitung gießt man in Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt wird aus Diisopropylether kristallisiert. Man erhält 2,8 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-16(E)-ethyliden-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-9(11)-estren-17 β -ol vom Schmelzpunkt 196 - 198 °C.
- e) Zu einer Suspension von 604 mg Magnesium in 10 ml absoluten THF gibt man bei Raumtemperatur sukzessive 0,05 ml Methyljodid und tropfenweise eine Lösung von 6,42 g 4-Brom-dimethylanilin in 30 ml absoluten THF so hinzu, daß die Innentemperatur 45 °C nicht übersteigt. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums kühlt man auf 0 °C, gibt 124 mg CuCl (fest) hinzu und rührt 15 Minuten bei 0 °C. Danach wird eine Lösung von 3,5 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-16(E)-ethyliden-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-9(11)-estren-17 β -ol in 25 ml absoluten THF hinzugetropft und anschließend 20 Stunden bei 25 °C gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man in wäßrige NH₃-Lösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt wird an Al₂O₃ mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Die ölige Hauptfraktion (4,3 g) wird in die Folgestufe eingesetzt.

- f) Eine Lösung von 4,3 g des unter e) erhaltenen 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-(2,2-dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16(E)-ethyliden-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol in 300 ml Ethanol und 7 ml Triethylamin wird nach Zusatz von 500 mg Pd/BaSO₄ (10 %) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Aufnahme von 140 ml Wasserstoff wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Man erhält 4,3 g 11 β -(4-Dimethylamino-phenyl)-3,3-(2,2-dimethyl-propan-1,3-dioxy)-16(E)-ethyliden-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1(Z)-enyl]-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farbloses Öl.
- g) Eine Lösung von 3,63 g des unter f) erhaltenen Produkts in 17 ml 70 %iger wäßriger Essigsäure wird 20 Stunden bei Raumtemperatur unter Argon gerührt. Danach gießt man in Eiswasser, stellt durch Zugabe von konzentrierter wäßriger NH₃-Lösung einen pH-Wert von ca. 10,5 ein und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt wird an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Die Hauptfraktion wird aus Hexan/Ethanol kristallisiert. Man erhält 1,3 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-16(E)-ethyliden-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on vom Schmelzpunkt 127 - 130 °C (die Verbindung kristallisiert mit 1 Mol Ethanol).
-

Beispiel 11

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-9-estren-5 α ,17 β -diol

Eine Lösung von 500 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxy-1-propinyl)-9-estren-5 α ,17 β -diol in 5 ml Ethanol wird nach Zusatz von 5 mg Lindlar-Katalysator (Pd/CaCO₃ (5 %) unter Zusatz von Pb (O Acetyl)₂) 16 Stunden bei Raumtemperatur und unter Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme betrug 22,7 ml. Man saugt die Reaktionslösung über Celite ab, wäscht mit Essigester nach und engt im Vakuum zur Trockne ein. Das Rohprodukt wird an 100 g Kieselgel mit einem Methylenchlorid-Aceton-Gradienten (0 - 20 % Aceton) gereinigt. Man isoliert 420 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-9-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen Schaum.

$$[\alpha]_D^{25} = -13^\circ.$$

- b) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

Eine Lösung von 255 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-3,3-ethylendioxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-9-estren-5 α ,17 β -diol in 4 ml Ethanol wird mit 15 mg Pyridiniumtosylat 15 Minuten bei 55 °C Badtemperatur gerührt. Nach Zusatz weniger Tropfen Pyridin wird das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wird an 50 g Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man isoliert 210 mg 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on als festen Schaum.

Beispiel 12

17 α -(3-Acetoxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-
17 β -hydroxy-4,9(10)-estradien-3-on

1,1 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on werden 3 Stunden in 20 ml Pyridin und 10 ml Acetanhydrid bei Raumtemperatur unter Schutzgas gerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in ein Eis/Wasser-Gemisch eingerührt und mit Essigester extrahiert. Die organische Phase wird nacheinander mit NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Nach dem Einengen wird mit n-Hexan/Essigester an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 1,15 g 17 α -(3-Acetoxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-4,9(10)-estradien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

$[\alpha]_D^{25}(\text{CHCl}_3) = +197^\circ$.

Beispiel 13

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-trimethylsilylphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on

Darstellung von p-Bromtrimethylsilylbenzol:

94,4 g p-Dibrombenzol werden in 400 ml absolutem Ether unter Argon auf -20 °C abgekühlt. Man tropft 255 ml 15 % Butyllithium in Hexan in der Weise zu, daß die Temperatur -10 °C nicht übersteigt. Danach läßt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur nachrühren. Nach einem negativen Gilman-Test [H. Gilman, J. Swiss, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1847 (1940)] kühlt man die Mischung wieder auf -20 °C ab und tropft 46 ml Trimethylchlorsilan in 200 ml absolutem Ether so zu, daß die Temperatur -10 °C nicht überschreitet. Nach beendeter Zugabe wird 16 Stunden bei Raumtemperatur und noch 1 Stunde unter Rückfluß gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Ether gründlich gewaschen. Das erhaltene Filtrat engt man ein und destilliert anschließend im Wasserstrahlvakuum. Man gewinnt 65,52 g p-Bromtrimethylsilylbenzol vom Siedepunkt (16 Torr) 103 - 110 °C.

- a) Zu einer Suspension aus 4,86 g Magnesium und 0,1 ml Methyljodid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran gibt man unter Argon eine Lösung von 45,84 g p-Bromtri-methylsilylbenzol in 50 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß nach dem Anspringen der Reaktion eine Temperatur von +45 °C nicht überstiegen wird. Nach der vollständigen Auflösung des Magnesiums kühlt man auf -20 °C ab, gibt 2 g Kupferchlorid zu und rührt 15 Minuten nach. Danach wird eine Lösung von 19,49 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5α,10α-epoxy-17α- β -(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-7-9(11)-estren-17β-ol in 130 ml absolutem Tetrahydrofuran bei -20 °C zugetropft. Nach beendeter Zugabe läßt man auf Raumtemperatur kommen und rührt noch 2 Stunden nach. Zur Aufarbeitung gießt man die Mischung in 200 g Eis / 20 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen wäscht man mit Wasser neutral und trocknet über Natriumsulfat. Den eingeeengten Rückstand chromatographiert man an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester. Man erhält 21,8 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-17α- β -(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl-7-11β-(4-trimethylsilylphenyl)-9(10)-estren-5α,17β-diol als farblosen festen Schaum.
- b) 2,2 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 50 ml Ethanol und 2,2 ml Triethylamin unter Zusatz von 0,22 g Palladium/BaSO₄ (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach der Aufnahme von 74 ml Wasserstoff wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert, eingeeengt und der Rückstand mit n-Hexan/Essigester an Al₂O₃ (III, neutral) chromatographiert. Es werden 1,62 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-17α- β -(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl-7-11β-(4-trimethylsilylphenyl)-9(10)-estren-5α,17β-diol als farbloser fest r Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7,5 - 7,15 ppm (qu., 4H, arom. CH, $J_{AB} = 5\text{Hz}$)
 5,8 - 5,5 (m, 2H, $-\text{C}=\text{C}-$, $J_{\text{cis}} = 12\text{Hz}$)
 $\begin{array}{c} | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$
 0,31 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$)

- c) 5,96 g des unter b) erhaltenen Produkts werden in 50 ml 70 %iger Essigsäure 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung rührt man in 50 g Eis / 50 ml konz. wäßriger Ammoniaklösung ein und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das eingeengte Rohprodukt wird an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Es werden 3,08 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-trimethylsilylphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 198 - 201 °C erhalten.

$[\alpha]_D^{25} (\text{CH}_3\text{OH}) = +189,3^\circ$

Beispiel 14

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -phenyl-4,9(10)-estradien-3-on

- a) Zu einer Suspension von 2,43 g Magnesium und 0,015 ml Methyljodid in 30 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Argon 15,7 g Brombenzol in 70 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise zu, daß die Innentemperatur +45 °C nicht übersteigt. Nach der vollständigen Auflösung des Magnesiums werden bei +5 °C 0,54 g Kupferchlorid zugegeben, und es wird 15 Minuten nachgerührt. Anschließend tropft man eine Lösung aus 18,4 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-17 α -3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl-9(11)-estren-17 β -ol in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur.

b) 3 g der unter a) gewonnenen Substanz werden in 150 ml absolutem Ethanol und 3 ml Triethylamin unter Zusatz von 0,3 g Palladium / BaSO₄ (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach der Aufnahme von 112 ml Wasserstoff wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und eingeengt. Der Rückstand wird an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Es werden 2,18 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -phenyl-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farbloser fester Schaum gewonnen.

90 MHz

5,8 - 5,4 ppm (m, 2H, $\begin{array}{c} \text{-C=C-} \\ | \quad | \\ \text{H} \quad \text{H} \end{array}$, $J_{\text{cis}} = 11 \text{ Hz}$)

c) 2,18 g der unter b) erhaltenen Verbindung werden in 50 ml 70 %iger Essigsäure gelöst und bei Raumtemperatur 24 Stunden gerührt. Die Aufarbeitung erfolgt durch Einrühren in 50 g Eis / 50 ml konz. wäßriger Ammoniaklösung und Extraktion mit Essigester. Nachdem die organischen Phasen mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet wurden, werden sie nach dem Einengen an Kieselgel mit n-Hexan / 20 - 50 % Essigester chromatographiert. Es werden 0,43 g

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -phenyl-4,9(10)-estradien-3-on als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 245 - 247 °C isoliert.

$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl₃) = +148,1°

Beispiel 15

11 β -(4-N-Formyl-N-methylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

3,15 g des unter 3 a) erhaltenen Produkts löst man unter Argon in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran und tropft bei einer Temperatur von -20 °C 0,9 ml Essigsäure-Ameisensäure-Anhydrid unter Feuchtigkeitsausschluß zu. Nach 1 Stunde Reaktionszeit bei Raumtemperatur rührt man die Lösung in 60 g Eis / 5 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung ein und extrahiert sie mit Essigester. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 70 %iger Essigsäure 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Die Lösung wird anschließend auf 100 g Eis / 100 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt, und der Rückstand wird an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aceton chromatographiert. Man erhält 1,84 g 11 β -(4-N-Formyl-N-methylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.

$[\alpha]_D^{25}$ (CH₃OH) = +185,7°

Beispiel 16

11 β -(4-N-Acetyl-N-methylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -
(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

3,15 g des unter 3 a) erhaltenen Produkts werden in 40 ml absolutem Pyridin unter Argon gelöst. Bei +5 °C läßt man 0,41 ml Acetylchlorid in der Weise zutropfen, daß die Temperatur +10 °C nicht übersteigt. Es wird noch 1 Stunde bei +5 °C nachgerührt, dann läßt man die Lösung in 80 g Eis / 40 ml konz. Salzsäure einfließen und extrahiert mit Methylenchlorid. Die über Natriumsulfat getrockneten organischen Phasen werden eingeeengt, und der erhaltene Rückstand wird in 100 ml 70 %iger Essigsäure 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 100 g Eis / 100 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen wird der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid / 20 - 50 % Aceton chromatographiert. Man gewinnt 1,8 g

11 β -(4-N-Acetyl-N-methylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -
(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.

$[\alpha]_D^{25}(\text{CH}_3\text{OH}) = +156,4^\circ$

Beispiel 17

11 β -(4-Formylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-
1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

1,2 g des unter 4 b) erhaltenen Produkts werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Argon gelöst und bei einer Temperatur von -20 °C unter Feuchtigkeitsausschluß mit 0,52 ml Essigsäure-Ameisensäure-Anhydrid versetzt. Nach

30 Minuten Reaktionszeit wird die Lösung zur Aufarbeitung in 30 g Eis / 5 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung eingerührt und mit Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das erhaltene Rohprodukt zur Verseifung in 50 ml 70 %ige Essigsäure gelöst und 3 Stunden bei 50 °C gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 50 g Eis / 50 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird eingeengt und der Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid / 30 - 100 % Aceton chromatographiert. Man erhält 0,62 g 11B-(4-Formylaminophenyl)-17B-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.

$[\alpha]_D^{25}(\text{CH}_3\text{OH}) = +193,7^\circ$

Beispiel 18

11B-(4-Acetylaminophenyl)-17B-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on

1,6 g des unter 4 b) erhaltenen Produkts werden in 40 ml absolutem Pyridin unter Argon gelöst. Bei +5 °C läßt man 0,21 ml Acetylchlorid in der Weise zutropfen, daß die Temperatur nicht über +10 °C steigt. Nachdem 4 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt wurde, wird die Lösung in 50 g Eis / 40 ml konz. Salzsäure eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das erhaltene Rohprodukt mit 70 ml 70 %iger Essigsäure bei 50 °C 3 Stunden gerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung in 70 g Eis / 70 ml konz. wäßrige Ammoniaklösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der erhaltene Rückstand an Kieselgel mit Methylenchlorid / 50 - 100 % Aceton chroma-

tographiert. Man erhält 0,97 g 11 β -(4-Acetylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.

$$[\alpha]_D^{25} (\text{CH}_3\text{OH}) = +196^\circ$$

Beispiel 19

11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 α β -hydroxy-17 $\alpha\alpha$ -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-D-homo-4,9,16-estratrien-3-on

a) Eine Lösung von 22,4 g D-Homo-4,9,16-estratrien-3,17 α -dion in 225 ml Methylenchlorid wird sukzessive mit 22,4 g 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, 11,2 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 20 mg p-Toluolsulfonsäure versetzt. Man rührt 2,5 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt mit 150 ml Methylenchlorid, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt ein. Der ölige Rückstand wird über Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan / Essigester chromatographiert. Nach Kristallisation der Hauptfraktion aus Diisopropylether erhält man 19,1 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-D-homo-5(10),9(11),16-estratrien-17 α -on vom Schmelzpunkt 154 - 156 °C.

b) Zu einer Lösung von 19,1 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-D-homo-5(10),9(11)-16-estratrien-17 α -on in 75 ml Methylenchlorid, 0,6 ml Hexachloraceton und 0,1 ml Pyridin tropft man unter Eiswasserkühlung 7,6 ml 30 %iges H_2O_2 . Man rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur, verdünnt mit 100 ml Methylenchlorid, wäscht mit 5 %iger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -Lösung und engt ein. Das so erhaltene Gemisch aus 5 α ,10 α -Epoxid und 5 β ,10 β -Epoxid wird durch Chromatographie an Al_2O_3 mit

Hexan/Essigester getrennt. Man erhält nach Kristallisation aus Essigester/Diisopropylether 9,7 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-D-homo 9(11),16-estradien-17a-on vom Schmelzpunkt 138 - 191 °C.

- c) Zu einer Lösung von 9,24 g 3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propin in 183 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man bei 0 °C unter Schutzgas 53 ml n-Butyllithium/n-Hexan (1,6 mol/l) und läßt 15 Minuten nachrühren. Dann wird eine Lösung von 9,1 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-D-homo-9(11),16-estradien-17a-on in 183 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei 0 °C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird vorsichtig mit Eis/Wasser zersetzt und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle versetzt, über Celite abgesaugt und eingeeengt. Man erhält so 17,4 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-17a β -hydroxy-17a α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-D-homo-9(11),16-estradien als gelbliches Öl, das ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt wird.
- d) Zu einer Suspension aus 2,27 g Magnesium und 0,05 ml Methyliodid in 42 ml absolutem Tetrahydrofuran wird eine Lösung von 24,8 g 4-Brom-N,N-dimethylanilin in 124 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise getropft, daß die Temperatur nach dem Anspringen der Reaktion 45 °C nicht übersteigt. Zur vollständigen Auflösung des Magnesiums wird noch 1 Stunde nachgerührt, dann wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C abgekühlt, mit 480 mg Kupfer(I)chlorid versetzt und 15 Minuten nachgerührt. Anschließend wird eine Lösung von

17,4 g des unter c) erhaltenen Rohprodukts in 83 ml absolutem Tetrahydrofuran zugetropft, und es wird weitere 5 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen, mit Essigester versetzt, über Celite filtriert und das Filtrat mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird an Al_2O_3 (neutral, III) mit Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält so 10,8 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-dimethylaminophenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2yloxy)-prop-1-ynyl]-D-homo-9(10),16-estradien-5 α ,17 $\alpha\beta$ -diol als hellgelbes Öl.

- e) 10,8 g des unter d) erhaltenen Produkts werden in 182 ml Tetrahydrofuran und 5,3 ml Pyridin unter Zusatz von 1,1 g Palladium/ BaSO_4 (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 410 ml Wasserstoff wird abgebrochen, das Hydriergemisch über Celite abgesaugt und eingeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird anschließend in 55 ml 70 %iger Essigsäure aufgenommen und 1 Stunde bei 60 °C unter Schutzgas gerührt. Zur Aufarbeitung wird nach dem Abkühlen auf Eiswasser gegossen, vorsichtig mit konz. wäßriger Ammoniaklösung ein pH von 10 - 11 eingestellt und mit Essigester extrahiert. Die Essigester-Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Aus dem Rückstand erhält man durch Chromatographie an Kieselgel mit Hexan/Essigester 5,1 g 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-D-homo-4,9,16-estratrien-3-on als zitronengelben festen Schaum.

UV (CH_3OH): $\lambda(\epsilon) = 205 \text{ nm (36800)}, 259 \text{ nm (17400)}, 304 \text{ nm (21500)}.$

Beispiel 20

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methoxyphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on

a) Zu einer Suspension von 970 mg Magnesium und 0,01 ml Methyljodid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Argon eine Lösung von 7,46 g (5 ml) p-Bromanisol in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise, daß nach dem Anspringen der Reaktion eine Temperatur von 45 °C nicht überschritten wird. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums wird auf 0 °C gekühlt, und es werden 400 mg Kupfer-(I)-chlorid hinzugefügt. Man rührt noch 15 Minuten bei 0 °C und tropft dann eine Lösung von 3,9 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-7-9(11)-estren-17 β -ol in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran zu. Nach beendeter Zugabe wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man das Reaktionsgemisch in 40 g Eis / 10 ml konz. Ammoniumchloridlösung und extrahiert mit Essigester. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wird filtriert, eingeengt und der Rückstand an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält 4,1 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1-ynyl]-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

b) 4,1 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 50 ml Ethanol und 4 ml Pyridin in Gegenwart von 400 mg Palladium/BaSO₄ (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 150 ml Wasserstoff wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromato-

graphiert. Es werden 3,6 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methoxyphenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1(Z)-enyl]-7-(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farbloser fester Schaum erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,05; 6,75 ppm (dd, 4H, arom. CH, J = 8 Hz)

90 MHz

5,8 - 5,5 (m, 2H, -CH=CH-,

J_{cis} = 12 Hz)

3,75 (s, 3H, -OCH₃)

- c) 3,5 g des unter b) erhaltenen Produkts werden in 50 ml 70 %iger Essigsäure 2 Stunden bei 50 °C unter Schutzgas gerührt. Zur Aufarbeitung wird in 50 g Eis / 50 ml konz. wäßriger Ammoniaklösung eingerührt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Durch Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit n-Hexan/Essigester erhält man 2,2 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methoxyphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on als hellgelben festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,03; 6,75 ppm

(dd, 4H, arom.CH, J=8 Hz)

5,8 - 5,6 (m, 2H, -CH=CH-,

J_{cis} = 12,5 Hz)

3,77 (s, 3H, -OCH₃)

$[\alpha]_D^{25}$ (CHCl_3) = +178 °

Beispiel 21

17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylmercaptophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on

- a) Zu einer Suspension von 486 mg Magnesium und 0,01 ml Methyljodid in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran tropft man unter Argon 4,06 g 4-Bromthioanisol in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran in der Weise, daß die Temperatur nach dem Anspringen der Reaktion 45 °C nicht übersteigt. Nach der vollständigen Auflösung des Magnesiums wird das Reaktionsgemisch auf 0 °C gekühlt, und es werden 100 mg Kupfer(I)-chlorid hinzugefügt. Nachdem noch 15 Minuten nachgerührt wurde, tropft man eine Lösung von 3,68 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-5 α ,10 α -epoxy-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(11)-estren-17 β -ol in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran zu und rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Zur Aufarbeitung wird auf 40 g Eis / 40 ml konz. Ammoniumchloridlösung gegossen und mit Essigester extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt, und der Rückstand wird an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromatographiert. Man erhält so 3,41 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methylmercaptophenyl)-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)prop-1-ynyl]-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.
- b) 3,41 g des unter a) erhaltenen Produkts werden in 50 ml Ethanol und 4 ml Pyridin in Gegenwart von 350 mg Palladium/BaSO₄ (10 %) unter Normalbedingungen hydriert. Nach Aufnahme von 125 ml Wasserstoff wird abgebrochen, vom Katalysator abfiltriert und der Rückstand an Al₂O₃ (III, neutral) mit n-Hexan/Essigester chromato-

graphiert. Man erhält 3,04 g 3,3-(2,2-Dimethylpropan-1,3-dioxy)-11 β -(4-methylmercaptophenyl)-17 α -/ β -(tetrahydropyran-2-yloxy)-prop-1(Z)-enyl-7-9(10)-estren-5 α ,17 β -diol als farblosen festen Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,05 ppm (s, 4H, arom. CH)

90 MHz

5,75 - 5,5 (m, 2H, -CH=CH-,

$J_{\text{cis}} = 12 \text{ Hz}$)

2,36 (s, 3H, -SCH₃)

- c) 2,9 g des unter b) erhaltenen Produkts werden in 40 ml 70 %iger Essigsäure 2 Stunden bei 50 °C unter Schutzgas gerührt. Zur Aufarbeitung wird in 40 g Eis / 40 ml konz. wäßriger Ammoniaklösung gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit n-Hexan/Essigester an Kieselgel chromatographiert. Es ergeben sich 1,58 g 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylmercaptophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on als blaßgelber fester Schaum.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 7,03 ppm (s, 4H, arom. CH)

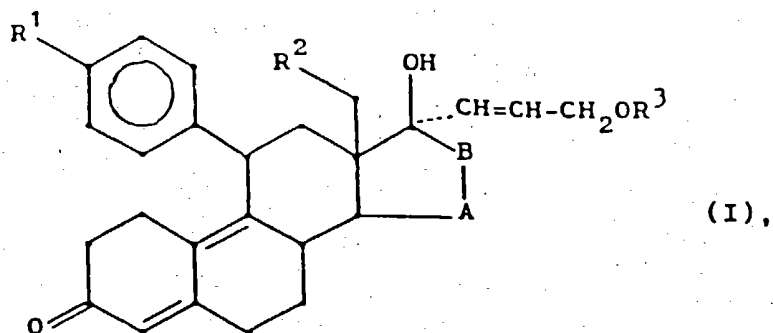
5,8 - 5,5 (m, 2H, -CH=CH-,

$J_{\text{cis}} = 12 \text{ Hz}$)

2,35 (s, 3H, -SCH₃)

Patentansprüche für die Vertragsstaaten
BE, CH, LI, DE, FR, GB, IT, LU, NL, SE

1.) 11 β -Aryl-Estradiene der allgemeinen Formel I



worin

R^I ein Wasserstoffatom,

$\begin{array}{c} \text{R}^{\text{I}} \\ \diagup \\ \text{-N} \\ \diagdown \\ \text{R}^{\text{II}} \end{array}$
 mit R^I und R^{II} in der Bedeutung von

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Acyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung eines 5- oder 6gliedrigen Ringes, wobei im Ring außer N noch ein weiteres Heteroatom wie O, N, S enthalten sein kann, sowie die entsprechenden N-Oxide und Säureadditionssalze oder R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung eines gegebenenfalls durch Methyl substituierten Pyrrolringes,

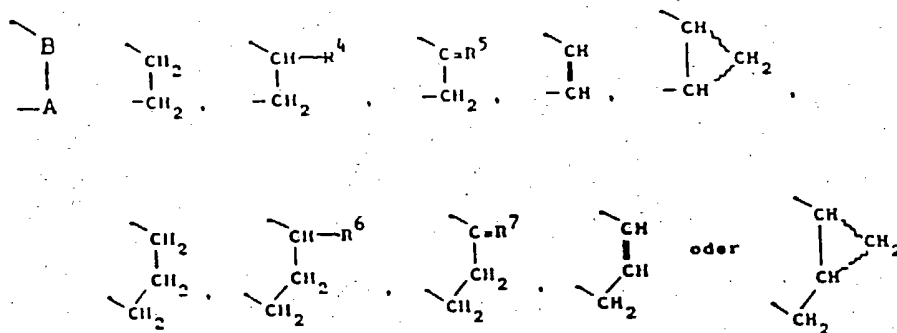
-OR^{III} mit R^{III} in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxyphenyl, Allyl oder Dimethylaminoethyl,

-SR^{IV} mit R^{IV} in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Dimethylaminoethyl und

-SiR₃^V mit R^V in der Bedeutung von Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Benzyl,

R^2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und



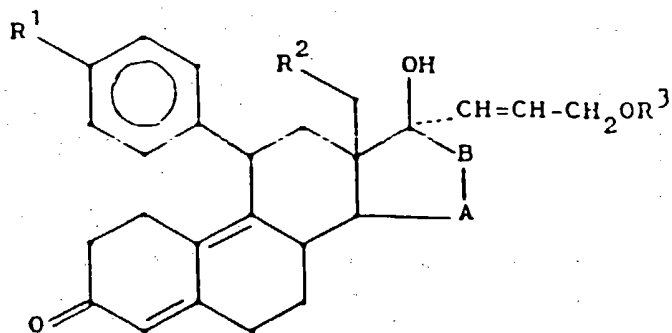
bedeuten, wobei R^4 und R^6 jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in α - oder β -Stellung und R^5 und R^7 jeweils eine E- oder Z-konfigurierte Alkylidengruppe darstellen und die C_{20}/C_{21} -Doppelbindung eine Z- oder E-Konfiguration besitzt.

- 2.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 3.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(E)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 4.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylaminophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 5.) 11 β -(4-Aminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 6.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-16 β -methyl-4,9(10)-estradien-3-on.

0147361

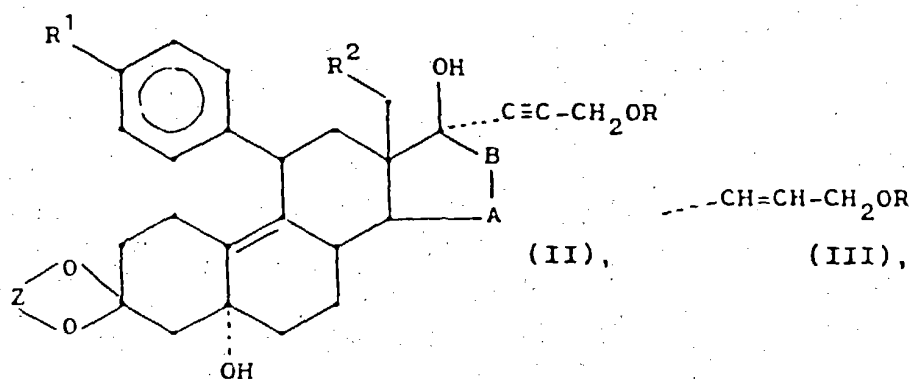
- 7.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl)-16 α -methyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 8.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -
/4-(piperidin-1-yl)phenyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 9.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -
/4-(pyrrolidin-1-yl)phenyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 10.) 11 β -/4-(2,5-Dimethylpyrrol-1-yl)phenyl-17 β -hydroxy-
17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 11.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-16(E)-ethyliden-17 β -
hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-
estradien-3-on.
- 12.) 17 α -(3-Acetoxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-dimethylamino-
phenyl)-17 β -hydroxy-4,9(10)-estradien-3-on.
- 13.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl)-11 β -
(4-trimethylsilylphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 14.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -
phenyl-4,9(10)-estradien-3-on.
- 15.) 11 β -(4-N-Formyl)-N-methylaminophenyl)-17 β -hydroxy-
17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 16.) 11 β -(4-N-Acetyl-N-methylaminophenyl)-17 β -hydroxy-
17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 17.) 11 β -(4-Formylaminophenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-
prop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.

- 18.) 11 β -(4-Acetylamino-phenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-prop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 19.) 11 β -(4-Dimethylaminophenyl)-17 $\alpha\beta$ -hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-D-homo-4,9,16-estratrien-3-on.
- 20.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -4-methoxyphenyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 21.) 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-11 β -(4-methylmercaptophenyl)-4,9(10)-estradien-3-on.
- 22.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch den Gehalt an Verbindungen gemäß Anspruch 1 bis 21.
- 23.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I



(I),

worin R^1 , R^2 , R^3 und \tilde{B} -A die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und die C_{20}/C_{21} -Doppelbindung eine Z- oder E-Konfiguration besitzt, dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

R^1 , R^2 u. d. \tilde{B} -A die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

Z eine Ethylen- oder 2,2-Dimethyltrimethylengruppe und

R eine Wasserstoffatom oder eine im sauren Milieu oder hydrogenolytisch leicht abspaltbare organische Gruppe darstellt,

in Gegenwart eines desaktivierten Edelmetallkatalysators die acetylenische Dreifachbindung zur Z-konfigurierten C_{20}/C_{21} -Doppelbindung hydriert

oder

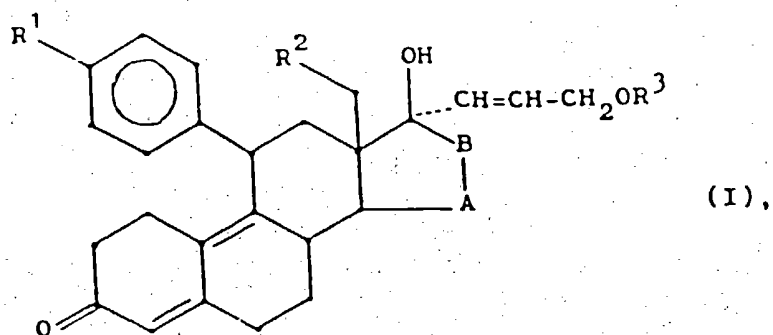
in an sich bekannter Weise die acetylenische Dreifachbindung zur E-konfigurierten C_{20}/C_{21} -Doppelbindung reduziert

und anschließend durch Einwirkung von verdünnter Säure, eines Pyridiniumsalzes einer starken Säure oder eines sauren Ionenaustauschers die Spaltung des β -Ketal-schutzes, die Entfernung einer gegebenenfalls vorhandenen mit Säure abspaltbaren Schutzgruppe R und die Wasserabspaltung unter Ausbildung des 4,9(10)-Dien-3-on-Systems bewirkt, und gegebenenfalls anschließend eine freie 22-Hydroxygruppe acyliert.

- 24.) Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man als desaktivierten Edelmetallkatalysator Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines tertiären Amins verwendet.
- 25.) Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man als desaktivierten Edelmetallkatalysator Palladium auf Calciumcarbonat in Gegenwart von $Pb(OAcetyl)_2$ verwendet.
- 26.) Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß man Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel verwendet.
- 27.) Verwendung einer oder mehrerer Verbindung(en) gemäß den Ansprüchen 1 bis 21 zur Herstellung von Arzneimitteln.

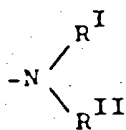
Patentansprüche für den Vertragsstaat AT

1.) Verfahren zur Herstellung von 11β-Aryl-Estradienen der allgemeinen Formel I



worin

R¹ ein Wasserstoffatom,



mit R^I und R^{II} in der Bedeutung von

Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder Acyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung eines 5- oder 6gliedrigen Ringes, wobei im Ring außer N noch ein weiteres Heteroatom wie O, N, S enthalten sein kann, sowie die entsprechenden N-Oxide und Säureadditionssalze oder R^I und R^{II} unter Einschluß von N in der Bedeutung eines gegebenenfalls durch Methyl substituierten Pyrrolringes,

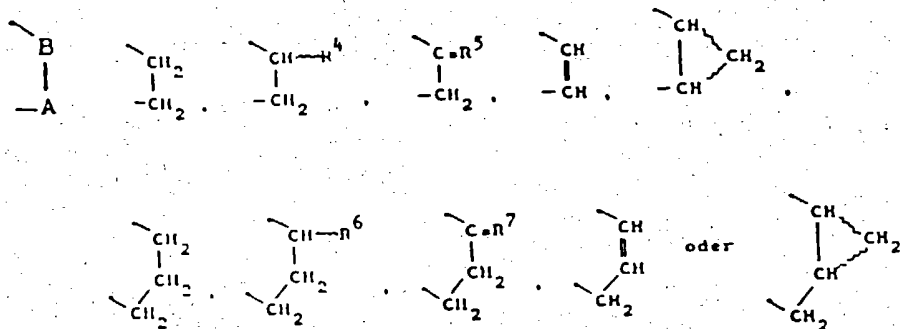
-OR^{III} mit R^{III} in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Methoxyphenyl, Allyl oder Dimethylaminoethyl,

-SR^{IV} mit R^{IV} in der Bedeutung von Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl oder Dimethylaminoethyl und

$-\text{SiR}_3^V$ mit R^V in der Bedeutung von Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl oder Benzyl,

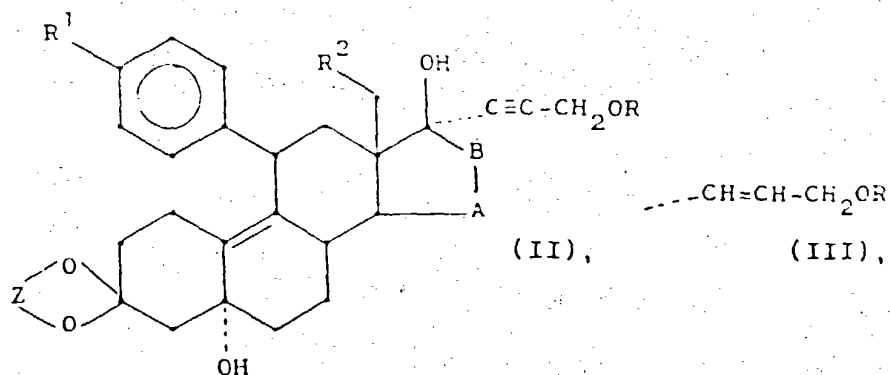
2 ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen und



bedeuten, wobei R^4 und R^6 jeweils Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in α - oder β -Stellung und R^5 und R^7 jeweils eine E- oder Z-konfigurierte Alkylidengruppe darstellen und die $\text{C}_{20}/\text{C}_{21}$ -Doppelbindung eine Z- oder E-Konfiguration besitzt,

dadurch gekennzeichnet, daß man in einer Verbindung der allgemeinen Formel II



worin

R^1 , R^2 und $-B$ die in Formel I angegebene Bedeutung haben,

Z eine Ethylen- oder 2,2-Dimethyltrimethylengruppe und

R eine Wasserstoffatom oder eine im sauren Milieu oder hydrogenolytisch leicht abspaltbare organische Gruppe darstellt,

in Gegenwart eines desaktivierten Edelmetallkatalysators die acetylenische Dreifachbindung zur Z -konfigurierten C_{20}/C_{21} -Doppelbindung hydriert

oder

in an sich bekannter Weise die acetylenische Dreifachbindung zur E -konfigurierten C_{20}/C_{21} -Doppelbindung reduziert

und anschließend durch Einwirkung von verdünnter Säure, eines Pyridiniumsalzes einer starken Säure oder eines sauren Ionenaustauschers die Spaltung des 3-Ketal-schützes, die Entfernung einer gegebenenfalls vorhandenen mit Säure abspaltbaren Schutzgruppe R und die Wasserabspaltung unter Ausbildung des 4,9(10)-Dien-3-on-Systems bewirkt, und gegebenenfalls anschließend eine freie 22-Hydroxygruppe acyliert.

- 2.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als desaktivierten Edelmetallkatalysator Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines tertiären Amins verwendet.
- 3.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als desaktivierten Edelmetallkatalysator Palladium auf Calciumcarbonat in Gegenwart von $\text{Pb}(\text{OAcetyl})_2$ verwendet.
- 4.) Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Lithiumaluminiumhydrid als Reduktionsmittel verwendet.
- 5.) Verwendung einer oder mehrerer gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 hergestellten Verbindung(en) zur Herstellung von Arzneimitteln.